

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-228412

(43)Date of publication of application : 13.11.1985

(51)Int.Cl.

A61K 9/06
A61K 31/415
// C07D233/62

(21)Application number : 59-083867

(71)Applicant : TERUMO CORP

(22)Date of filing : 27.04.1984

(72)Inventor : SUZUKI SHIGEKI

(54) ANTIMYCOTIC AGENT FOR EXTERNAL APPLICATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled preparation giving a flexible coating film when applied to the skin and dried, and having excellent stability with time and high infiltration property and adhesivity to the skin, by dissolving an antimycotic compound, a film-forming resin and a plasticizer in a solvent under specific condition.

CONSTITUTION: 3W40pts.wt. of preferably an antimycotic compound, especially clotrimazole, 100pts.wt. of a film-forming resin (e.g. ethylcellulose, polyvinyl butyral, etc.) and 33W200pts.wt. of a plasticizer to impart flexibility to the coating film (e.g. isopropyl myristate, diethyl sebacate, etc.) are dissolved in 400W1,800pts.wt. of a solvent (e.g. ethanol). The pH of the preparation shaken together with 10 times volume of water is adjusted to ≥ 7 . The adjustment of the pH improves the stability of the principal drug with time, releasability of the drug from the coating film, and the infiltration property to the skin. It has higher therapeutic effect than conventional antimycotic drug for external application having acidic pH.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-228412

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)11月13日

A 61 K 9/06

6742-4C

31/415

7330-4C

// C 07 D 233/62

7133-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 抗真菌外用製剤

⑯ 特 願 昭59-83867

⑰ 出 願 昭59(1984)4月27日

⑱ 発 明 者 鈴木 繁 樹 市川市大洲3丁目8番11号

⑲ 出 願 人 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

⑳ 代 理 人 弁理士 鈴江 武彦 外2名

明細書

1. 発明の名称

抗真菌外用製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 溶剤に溶解した形態にある抗真菌外用製剤であって、被膜形成樹脂100重量部、該被膜形成樹脂によって形成される被膜に可撓性を与える可塑剤33ないし200重量部、及び抗真菌化合物を含有し、製剤の全量に対し10倍量の水を製剤に加えて振盪したときの液のpHが7以上であり、かつ皮膚に塗布して乾燥すると皮膚に密着する可撓性被膜を形成する抗真菌外用製剤。

(2) 前記pHは7ないし10である特許請求の範囲第1項記載の抗真菌外用製剤。

(3) 被膜形成樹脂がエチルセルロース又はポリビニルブチラールである特許請求の範囲第1項記載の抗真菌外用製剤。

(4) 可塑剤がミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル又はグリセリンモノオレエートであ

る特許請求の範囲第1項記載の抗真菌外用製剤。

(5) 抗真菌化合物がクロトリマゾールであり、その含有量が3ないし40重量部である特許請求の範囲第1項記載の抗真菌外用製剤。

(6) 溶剤がエタノールであり、その含有量が400ないし1800重量部である特許請求の範囲第1項記載の抗真菌外用製剤。

3. 発明の詳細な説明。

I. 発明の背景

〔技術分野〕

この発明は、有効成分としてクロトリマゾール等の抗真菌化合物を含有する抗真菌外用製剤に関し、特に長期保存下で薬効が損なわれることなく、抗真菌化合物の皮膚への浸透性に優れ、かつ衣服等との接触により容易に剥離しない抗真菌外用製剤に関する。

〔先行技術及びその問題点〕

クロトリマゾールは、強力な抗真菌作用を有し、汗疱状白癬、頭癬、斑状小水疱白癬等に優れ

た治療効果を有する。クロトリマゾールは水に不溶であるため、従来、主にポリエチレングリコールやプロピレングリコール又は非イオン性界面活性剤等に溶解し、水及びワセリン等を加え乳化したクリーム剤や、エタノール、水、クロタミトン、カルボキシビニルポリマーより成るゲル製剤や弾性液体プラスター処方物（例えば特開昭57-122016）、エタノールを溶剤とするチンキ剤又はプロピレングリコール、ポリエチレングリコールを溶剤とする液剤等の形態で適用されてきた。しかし、どの製剤においても長期保存を行なうと主薬が分解し抗真菌活性が低下したり主薬が析出してしまふ等の欠点があった。また、不揮発性の液剤やクリームあるいはゲル剤等は塗布後に衣服との摩擦等により製剤がこすりとりられ十分な効果を發揮できない。一方、特開昭57-122016に示されるような弾性液体プラスター処方物では、皮膚に糊着する被膜を形成するが、該被膜中に薬物が包括されて皮膚面に十分に接触できず、投与した薬物量に対する利用率が低い。また、エ

タノールを溶剤とするチンキ剤は塗布後エタノールが揮散して主薬の結晶が析出し、皮膚に十分に吸収されないという欠点を持っている。

II. 発明の目的

この発明の目的は上記問題点に鑑み、長期にわたり保存した場合でも薬効が損なわれることなく、薬物の皮膚への浸透性に優れ、かつ衣服等との接触により容易に剥離しない抗真菌外用製剤を提供することにある。

上記目的に沿うこの発明は、溶剤に溶解した形態にある抗真菌外用製剤であって、被膜形成樹脂100重量部、該被膜形成樹脂によって形成される被膜に可撓性を与える可塑剤33ないし200重量部、及び抗真菌化合物を含有し、製剤の全量に対し10倍量の水を加えて振盪したときの液のpHが7以上であり、かつ皮膚に塗布して乾燥すると皮膚に密着する可撓性被膜を形成する抗真菌外用製剤を提供する。

被膜形成樹脂としてはエチルセルロース又はポリビニルブチラールが好ましい。

また、可塑剤としては、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル又はグリセリンモノオレエートが好ましい。

抗真菌化合物としてはクロトリマゾールが好ましく、その含有量は3ないし40重量部とするのがよい。

溶剤はエタノールが好ましく、その含有量は400ないし1800重量部とするのがよい。

III. 発明の具体的説明

従来、この種の抗真菌外用製剤は、一般にpH（水素イオン濃度指数）が酸性となっていた。本発明者は、鋭意研究の結果、驚くべきことに製剤に10倍量の水を加えて振盪したときの液のpHが7以上になるように製剤を調整すると、長期間保存しても薬物の残存率が高く、安定性に優れるとともに皮膚への薬物の浸透性に優れ高い薬効を得ることができることを見出した。これは被膜形成樹脂を用いたことによる皮膚への密着性及び皮膚水蒸気蒸散能を抑制することによる密封効果と

ともに、製剤に10倍量の水を加えて振盪したときの液のpHを7以上とすることによる主薬の放出促進効果と高い浸透性、さらに高い薬物安定性との相乗的作用によるものであると考えられる。

この発明の抗真菌外用製剤に用いることができる被膜形成樹脂の好ましい例としてエチルセルロース、ポリビニルブチラール、酢酸セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン、酢酸ビニル共重合体、ビニルピロリドン酢酸ビニルアルキルアミノアクリル酸共重合体、ビニルピロリドンジメチルエチルメタアクリレート共重合体、メタカルボキシベタインメタカルボキシエステル共重合体、アクリル樹脂アルコールアミン液、ステレンマレイン酸重合体、ポリヒドロキシエチルメタクリレート等を挙げることができる。これらのうち、特に好ましいものはエチルセルロース及びポリビニルブチラールで

ある。エチルセルローズとしては、エチルセルローズのエタノール／トルエン（体積比1：1）5%溶液を25℃で回転粘度計により測定した粘度が6CP（センチポイズ）ないし220CP（0.006ないし0.22N/m）でエトキシ基による置換度が2.2ないし2.6のものが好ましい。ポリビニルブチラールとしては、ポリビニルブチラールのエタノール／トルエン（体積比1：1）20%溶液を20℃で回転粘度計により測定した粘度が10CPないし370CP（0.01ないし0.37N/m）であって、分子中に残存するアセチル基が6mol%以下で、かつ水酸基が20ないし40mol%のものが好ましい。

可塑剤としては脂肪族又は芳香族有機酸類のアルコールエステル、グリセリンの脂肪酸エステル類が好ましい。なぜなら、これらは主薬の皮膚への浸透を助長する機能を有しているからである。好ましい可塑剤の具体例として、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル及びグリセ

リンモノオレエートを挙げることができる。なぜなら、これらは被膜形成樹脂に多量に配合することができ、その結果、その浸透促進効果をより良く発揮させることができるからである。可塑剤の量は被膜形成樹脂100重量部に対し33ないし200重量部である。33重量部未満では可撓性が不十分であり、200重量部を超えると皮膚に塗布した際に皮膚より脱落して被膜を形成しない。

抗真菌化合物としてはクロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸イソコナゾール、ピロールニトリン、トルナフエート及びビマフシン等が好ましい。これらのうち、抗菌スペクトルの広いクロトリマゾールが特に好ましい。抗真菌化合物の含量は被膜形成樹脂100重量部に対し、3ないし40重量部が好ましい。3重量部未満では、抗菌効果が低下するおそれがあり、40重量部を超えると抗真菌化合物の種類によっては望ましくない副作用を引き起こすおそれがある。

この発明の抗真菌外用製剤に用いる溶剤としては、エタノール、プロパノール、ブタノール、イソブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン及び酢酸エチル等が好ましい。これらのうち、毒性及び塗布乾燥後の臭いの観点から、エタノールが特に好ましい。溶剤の含量は、被膜形成樹脂、可塑剤及び抗真菌化合物を十分に溶解することができる程度であってかつ製剤を皮膚に塗布した際に容易に流れ落ちない程度とすることが必要であり、被膜形成樹脂100重量部に対し、400ないし1800重量部が好ましい。400重量部未満では他の成分を溶解することが困難となり、1800重量部を超えると、製剤の粘性が低くなりすぎ、皮膚に塗布した際に製剤が皮膚から流れ落ちるおそれがある。なお、本願明細書において「溶解する」とは被膜形成樹脂、可塑剤及び抗真菌化合物を製剤中に十分に分散させることをいう。「溶剤に溶解した形態にある」とは、例えば粘度が20℃で10～100,000センチポイズである状態をいう。

この発明の抗真菌外用製剤の重要な特徴として、製剤に10倍量の水を加えて振盪した際の液のpHが7以上であるということがある。製剤をこのように調整することによって、主薬の経時安定性、被膜からの主薬の放出性及び主薬の皮膚への浸透性が高まる。その理由は全て明らかになっていないわけではないが、皮膚への浸透性が高まる理由としては、皮膚の角質層を構成するケラチンタンパク質の水素結合が塩基性の製剤によって弱められ、角質層内に生息する真菌に主薬が容易に到達できるようになるからであると考えられる。もっとも、製剤のpHがあまり高くなりすぎると皮膚刺激性を有するに至るおそれがあるので、実際上は上記pHを7ないし10に調整することが好ましい。pHの調整は、例えばメチルアミン、ジエチルアミン、トリプロピルアミン等のアルキルアミン類、メタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等のアルコールアミン類のような有機塩基や、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化

物及びアンモニアのような無機塩基を製剤に加えることによって行なうことができる。

なお、この発明の抗真菌外用製剤においては、抗真菌化合物の皮膚への浸透性及び長期保存下における安定性をさらに向上させるために、浸透助剤や安定剤を配合することができる。

浸透助剤としては、非イオン系界面活性剤、多価アルコール類、クロタミトン、尿素、サリチル酸等を用いることができる。特に効果の優れた好ましいものとして、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール400、セスキオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン(5)ノニルフェニルエーテル、尿素、サリチル酸、炭酸プロピレン、1,3-ブタンジオール、ヘキシルドデカノール、フェニルエチルアルコール、ベンジルアルコール、グリセリン等を挙げることができる。

好ましい安定剤はジアルキルアミン、トリアルキルアミン、アルカノールアミン類のような有機アミンである。これらのうち、毒性の観点からルアミン類であるジイソプロパノールアミン、

トリエタノールアミン、エチルアミン、ジプロピルアミン、トリメチルアミン、プロパノールアミン、ジエタノールアミン、トリプロパノールアミンが特に好ましい。

IV. 発明の具体的作用効果

以上述べたようにこの発明の抗真菌外用製剤は、被膜形成樹脂100重量部、可塑剤33ないし200重量部、抗真菌化合物及び溶剤を含有し、製剤の全量に対し10倍量の水を製剤に加えて振盪したときの液のpHが7以上であり、かつ皮膚に塗布して乾燥すると皮膚に密着する可撓性被膜を形成するように構成したものであるから、長期間保存しても薬物が分解したり析出することがなく、その残存率が高く安定性に優れるとともに、主薬の被膜からの放出及び皮膚への浸透が良好である。

また、上記pHを7ないし10に調整することによって、皮膚刺激性の観点から良好な抗真菌外用製剤を得ることができる。

上記被膜形成樹脂としてエチルセルロース又

はポリビニルブチラールを採用すると、皮膚への密着性が特に良好な被膜を与える抗真菌外用製剤が得られる。

また、可塑剤としてミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル又はグリセリンモノオレエートを採用すると、主薬の皮膚への浸透性が特に優れた抗真菌外用製剤が得られる。

抗真菌化合物としてクロトリマゾールを採用し、その含有量を被膜形成樹脂100重量部に対し3ないし40重量部とすると、抗菌スペクトルの広い、優れた薬効を有する抗真菌外用製剤が得られる。

溶剤としてエタノールを用い、その含量を被膜形成樹脂100重量部に対し400ないし1800重量部にすると、毒性がほとんどなく、かつ、被膜の臭いもほとんどなく、皮膚への密着性に優れた抗真菌外用製剤が得られる。

次に本発明の実施例及び比較例を示し、本発明をさらに詳細に説明する。各試験例の説明に先

立ち、各実施例及び比較例の組成並びにその調製方法について述べる。

比較例1

クロトリマゾール	1 g
メチルエチルケトン	35 ml
プロピレングリコール	18 ml
エチルアルコール	残部
全量	100 g
pH5.6	

製法

プロピレングリコール18 mlにクロトリマゾール1 gを加え、加温して溶解し、メチルエチルケトン35 ml、エチルアルコールを加えて全量を100 gとし、混合して調整した。

比較例2

クロトリマゾール	1 g
ポリエチレングリコール400	99 g
全量	100 g
pH5.4	

製法

ポリエチレングリコール400 99gにクロトリマゾール1gを加え、加温溶解した後混合して調製した。

比較例 3

クロトリマゾール	1 g
クロタミン	2 g
カルボキシビニルポリマー	1 g
プロピレングリコール	10 g
アジピン酸イソプロピル	1.1 g
エチルアルコール	40 g
ジイソプロパノールアミン	1.1 g
精製水	43.8 g
全量	100 g
pH5.8	

製法

クロトリマゾール1gをクロタミン2g及びプロピレングリコール10gに加え、加温溶解した後、エチルアルコール40g、精製水43.8g、アジピン酸ジイソプロピル1.1g、カルボキシビニルポリマー1.0gを加え、加温溶解した後、ジイソ

エチル19g、ステアリン酸5g、モノステアリン酸グリセリン5g、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン3.8g、モノステアリン酸ソルビタン1.2gを加え加温し溶解混合しておき、別にメチルパラベン0.06g、プロピルパラベン0.03g、エデト酸ナトリウム0.03gを精製水58.8gに溶解して、これらを混合乳化して冷えるまでかきまぜ調製した。

比較例 5

クロトリマゾール	1 g
セバシン酸ジエチル	5 g
ポリビニルピロリドン	5 g
イソプロピルアルコール	89 g
全量	100 g
pH5.5	

製法

イソプロピルアルコール89gにクロトリマゾール1gを加え溶解し、セバシン酸ジエチル5g、ポリビニルピロリドン5gを加え、加温溶解混合して調製した。

プロパノールアミン1.1gを加え、混合して調製した。

比較例 4

クロトリマゾール	1 g
プロピレングリコール	6 g
フタル酸ジエチル	19 g
ステアリン酸	5 g
モノステアリン酸グリセリン	5 g
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	3.8 g
モノステアリン酸ソルビタン	1.2 g
メチルパラベン	0.06 g
プロピルパラベン	0.03 g
エデト酸ナトリウム	0.03 g
精製水	58.8 g
全量	100 g
pH5.1	

製法

クロトリマゾール1gをプロピレングリコール6gに加えて加温して溶解し、さらにフタル酸ジ

比較例 6

クロトリマゾール	1 g
セバシン酸ジエチル	10 g
エチルセルロース	10 g
エチルアルコール	79 g
全量	100 g
pH5.7	

製法

エチルアルコール79gにクロトリマゾール1gを加え、溶解した後、セバシン酸ジエチル10g、エチルセルロース10gを加え、加温して溶解し混合して調製した。

実施例 1

クロトリマゾール	1 g
セバシン酸ジエチル	10 g
エチルセルロース	10 g
ジイソプロパノールアミン	0.05 g
エチルアルコール	78.95 g
全量	100 g
pH7.0	

製法

トルエチルアルコール79.95 gにクロトリマゾール1 gを加え、加温溶解した後、セバシン酸ジエチル10 g、エチルセルロース10 g、ジイソプロパノールアミン0.05 gを加え、加温溶解し混合して調製した。

実施例 2

クロトリマゾール	1 g
ミリスチン酸イソプロピル	15 g
エチルセルロース	10 g
ポリエチレングリコール400	3 g
ジイソプロパノールアミン	0.005 g
エチルアルコール	71 g
全量	100 g
pH7.5	

製法

エチルアルコール71 gにクロトリマゾール1 gを加え加温溶解した後、ミリスチン酸イソプロピル15 g、エチルセルロース10 g、ポリエチレングリコール400 3 g、ジイソプロパ

エチルセルロース	10 g
尿素	5 g
ジイソプロパノールアミン	0.02 g
メチルエチルケトン	35 g
エチルアルコール	38.98 g
全量	100 g
pH7.8	

製法

エチルアルコール37.98 g、メチルエチルケトン35 gにクロトリマゾール1 gを加え溶解した後、セバシン酸ジエチル10 g、エチルセルロース10 g、尿素5 g、ジイソプロパノールアミン0.02 gを加え加温溶解し、混合して調製した。

実施例 5

クロトリマゾール	1 g
フタル酸ジエチル	15 g
ポリビニルブチラール	8 g
トリエタノールアミン	0.02 g
クロタミトン	2 g

ノールアミン0.005 gを加え加温し混合して調製した。

実施例 3

クロトリマゾール	1 g
アジピン酸ジイソプロピル	10 g
ポリビニルブチラール	10 g
トリエタノールアミン	0.05 g
プロピレングリコール	8 g
イソプロパノール	70.95 g
全量	100 g
pH8.1	

製法

クロトリマゾール1 gをイソプロパノール70.95 gに溶解した後、アジピン酸ジイソプロピル10 g、ポリビニルブチラール10 g、プロピレングリコール8 g、トリエタノールアミン0.05 gを加え加温溶解して調製した。

実施例 4

クロトリマゾール	1 g
セバシン酸ジエチル	10 g

アセトン	20 g
エチルアルコール	60.98 g
全量	100 g
pH8.1	

製法

クロトリマゾール1 gをアセトン20 g、エチルアルコール60.98 gに加えて溶解し、フタル酸ジエチル15 g、ポリビニルブチラール8 g、トリエタノールアミン0.02 g、クロタミトン2 gを加え、加温溶解し混合して調製した。

実施例 6

クロトリマゾール	1 g
グリセリンモノオレエート	5 g
エチルセルロース	10 g
ジイソプロパノールアミン	0.008 g
セバシン酸ジエチル	5 g
ポリオキシエチレン(5) ノニ	
ルフェニルエーテル	5 g
イソプロピルアルコール	73 g
全量	100 g

pH7.7

製法

ポリオキシエチレン(5)ノニルフェニルエーテル5g、イソプロピルアルコール73gにクロトリマゾール1gを加え溶解した後、グリセリンモノオレエート5g、エチルセルロース10g、ジイソプロパノールアミン0.008g、セバシン酸ジエチル5gを加え加温溶解し混合して調製した。

実施例7

クロトリマゾール	1g
セバシン酸ジエチル	10g
エチルセルロース	10g
ジイソプロパノールアミン	0.25g
エチルアルコール	78.75g
全量	100g
pH10.0	

製法

エチルアルコール78.75gにクロトリマゾール1gを加え、溶解し、エチルセルロース

結果を第1図に示す。同図より、この発明の実施例1～6では、7ヵ月経過後も残存率がほとんど全く低下しておらず、従来の基剤組成よりなる比較例1～5に比し安定であることがわかる。

試験例2

比較例6、実施例1、7を試験例1と同様の方法で長期保存下での安定性を調べ、製剤のpHとクロトリマゾールの安定性について調べた。なお、これらの3例はジイソプロパノールアミンでpHを調整したことを除き、他の成分及びその含量は全て同じである。

結果を第2図に示す。同図より、本発明の実施例1(pH7.0)、実施例7(pH10.0)は比較例6(pH5.7)に比べてはるかに安定であり、pHが主薬の安定性に大きく影響していることがわかる。

試験例3

この発明の抗真菌外用製剤と従来の抗真菌外用製剤からの主薬の放出性を比較するための試験

特開昭60-228412(ア)

10g、セバシン酸ジエチル10g、ジイソプロパノールアミン0.25gを加え加温して溶解し混合して調製した。

試験例1

実施例1～6及び比較例1～5のクロトリマゾール製剤の長期保存下での安定性を調べるために室温保存下での主薬の残存率を測定比較した。

残存率は、製剤をメタノールにより抽出し、その抽出液を高速液体クロマトグラフィーの内部標準法により以下の操作条件で定量すること求めた。

操作条件

検出器	紫外吸光度計(波長230nm)
分離管	ODS系のカラム
温度	40℃
移動層	メチルアルコール:0.05Mりん酸二水素アンモニウム=85:15(体積比)
流速	1.0ml/min.

を行なった。第3図に示すように、枝付き容器1を0.1N塩酸2で満たし、開口部を厚さ100μmのシリコーンゴム膜3で覆い、その上に3gの抗真菌外用製剤4を載せた。塩酸2をマグネティックスタラー5で8時間かきまぜ、シリコーンゴム膜3を介して塩酸2中に放出されたクロトリマゾールの量を試験例1と同様に、試験開始後1時間、4時間、8時間の3回測定した。試験に供した抗真菌外用製剤は、実施例1～5及び7並びに比較例1～6である。

結果を第4図に示す。同図からわかるように、この発明の実施例の抗真菌外用製剤では、比較例の抗真菌外用製剤に比べて製剤からの主薬の放出量が多いことがわかる。特に、実施例1(pH7.0)、実施例7(pH10.0)の放出性は、比較例6(pH5.7)に比べて高く、製剤のpHが主薬の製剤からの放出性にも大きく影響することがわかる。

試験例4

白黴菌を感染させたモルモットを用い、実施

例1、3、5、7及び比較例1、2、3、6の抗真菌外用製剤の活性試験を行なった。

体重350ないし450gのハートレイ系モルモットの背部をバリカンで毛し、紙ヤスリで皮膚に軽い傷をつけ、動物から逆培養した2代目の白黴菌(トリコフィトン・メントグロフィテス(*Trichophyton menthagrophytes*))(財)発酵研究所菌第5466号)の1mlあたり10個の胞子を有する菌液を調製しこれをモルモットの傷部に接種した。接種後3日目に実施例1、3、5、7、比較例1、2、3、6の抗真菌外用製剤をそれぞれ傷部に塗布し、7日目に動物を屠殺して塗布部位の皮膚を剥離した。この皮膚をサブロー寒天培地上で27℃で10日間培養し、白黴菌の有無を判定した。動物数は各例の抗真菌外用製剤についてそれぞれ50匹であり、治癒率は次式により求めた。

サブロー寒天培地上に白黴菌を認めない動物数

全動物数(50)

$\times 100 = \text{治癒率}$

結果を次表に示す。

表

例	治癒率
比較例1	84%
比較例2	62%
比較例3	80%
比較例6	75%
実施例1	98%
実施例3	94%
実施例5	98%
実施例7	96%

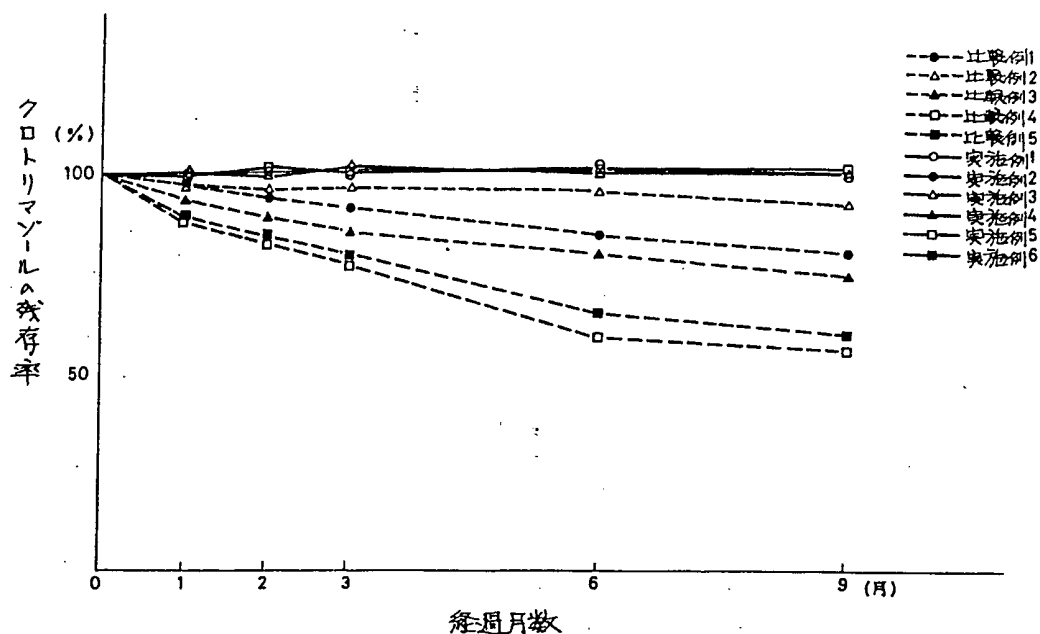
この表から、本発明の実施例の抗真菌外用製剤は比較例の抗真菌外用製剤よりも優れた治癒率を示すことがわかる。特に、実施例1(pH7.0)、実施例7(pH10.0)の治癒率は、比較例

6(pH5.7)に比べて高く、製剤のpHがその活性に影響することがわかる。

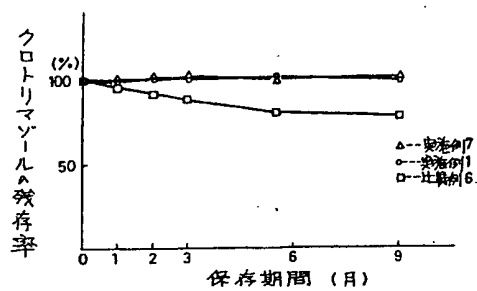
4. 図面の簡単な説明

第1図及び第2図は本発明の実施例及び比較例の抗真菌外用製剤中の主薬の経時安定性を示す図、第3図は本発明の実施例及び比較例の抗真菌外用製剤からの主薬の放出性の試験方法を説明するための図、第4図はその結果を示す図である。
1・・・容器、2・・・塩酸、3・・・シリコーンゴム膜、4・・・抗真菌外用製剤

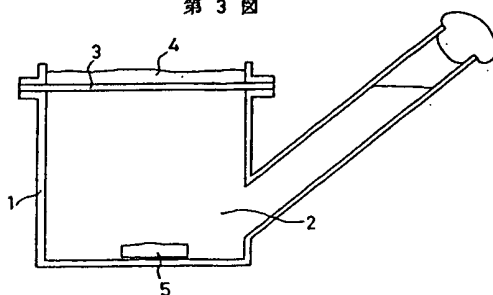
第1図



第2図



第3図



第4図

